

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-945

(43) 公開日 平成5年(1993)1月8日

| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/37 | A D U | 7475-4C | | |
| // C 0 7 D 311/08 | | 6701-4C | | |

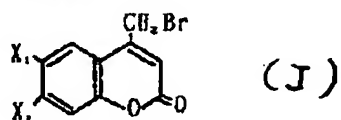
審査請求 未請求 請求項の数1(全 3 頁)

| | | | |
|-----------|-----------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平3-175810 | (71) 出願人 | 000231109 日本鉱業株式会社 東京都港区虎ノ門二丁目10番1号 |
| (22) 出願日 | 平成3年(1991)6月21日 | (72) 発明者 | 後藤 祐三 埼玉県戸田市新曽南三丁目17番35号 日本 鉱業株式会社内 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 並川 啓志 |

(54) 【発明の名称】 制癌剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I) で表されるクマリン化合物を有効成分とする制癌剤。



(式中、X₁、X₂は-OCH₃、-OH又は-Hのいずれかで、X₁、X₂は共に-Hをとることはない)

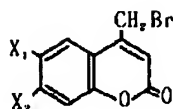
【効果】 優れた制癌作用を有し、制癌剤として実用価値をもつものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式1

【化1】



(式中、X₁、X₂は-OCH₃、-OH又は-Hのいずれかで、X₁、X₂は共に-Hをとることはない)で表されるクマリン化合物を有効成分とする制癌剤。

【0001】

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】本発明は癌細胞の増殖を阻害するための制癌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】癌化学療法分野においては、これまで多くの化合物が合成され研究されており、そのあるものは実際に臨床において使用されている。しかしながら、臨床において見られる様々な種類の癌に対してその効果は、必ずしも充分とは言えず、また、近年それらの薬剤に対する癌細胞の耐性現象が明らかになるにつれ、臨床応用上問題となってきた。かかる状況下においては、制癌効果を有する新たな物質が常に求められている。すなわち、既存の制癌剤に対する耐性現象を克服し、また既存の制癌剤では充分な効果を発揮できない癌に対して有効である物質が求められている。

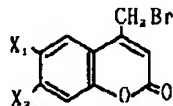
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記課題を解決するためのもので、本発明の目的は優れた制癌作用を有する化合物からなる新たな制癌剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は制癌剤として、下記一般式2

【化2】



(式中、X₁、X₂は-OCH₃、-OH又は-Hのいずれかで、X₁、X₂は共に-Hをとることはない)で表されるクマリン化合物を有効成分として含有するものである。

【0005】本発明における上記クマリン化合物の代表的なものとしては、4-プロモメチル-6,7-ジメトキシクマリン、4-プロモメチル-6-メトキシクマリン、4-プロモメチル-7-メトキシクマリン、4-プロモメチル-6,7-ジヒドロキシクマリン、4-プロモメチル-6-ヒドロキシクマリン、4-プロモメチル-7-ヒドロキシクマリン等を例示することができる。これらの化合物はいずれも既知の化合物で、低毒性であり、マウスに対する

2

LD₅₀(腹腔内投与)は100mg/kg以上である。

【0006】上記化合物を制癌剤として用いる場合、経口、経腸又は非経口的な投与のいずれの形態でも、例えば、錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、座薬、軟膏剤、注射剤等に製剤して用いることができる。この場合、製剤の担体として、経口、経腸又は非経口的に投与するに適した有機又は無機の固体又は液体の薬学的に不活性な担体、例えば、結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性及び動物性脂肪及び油、ガム、ポリアルキレングリコール等を用いることが出来る。本発明の薬剤は、これらの担体に対し、上記化合物を0.1~200%の範囲で適宜選定して用いることができる。また、本発明の薬剤は他の同様の薬剤或いはその他の医薬と混合して使用することもできる。

【0007】本発明の制癌剤は所望の作用が著しい副作用を伴わないで達成されるような投与量で投与され、一般には、成人一日当り1mg~10gの範囲が好ましく、毒性の現われない範囲で1日1~数回に分けて適宜投与することができる。

【0008】

【実施例】

制癌作用試験

表1に示したクマリン化合物を用い、マウス実験腫瘍細胞に対する制癌作用を調べた。

【0009】マウス白血病細胞L1210又はマウス皮膚黒色腫細胞B16をEagle's minimum essential medium(MEM)-10%のウシ胎児血清培地に入れ、5%濃度の炭酸ガスを含む培養器中で、37℃の温度下に培養したものをを用いた。この細胞を96穴マルチプレート(ファルコン社製)に1×10⁴/100μl/ウエルでまき込み、37℃で、24時間培養した。前記クマリン化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、上記培地で希釈して各種濃度の希釈液を、前記培養後のマルチプレートのウエルに100μlずつ加えた。これを更に37℃で20時間培養した後、³H(トリチウム)で標識したチミジン溶液(37キロボケレル)を20μlずつ加えた。4時間後に、セルハーベスターによって細胞のDNAをガラスフィルターに捕捉し、取り込まれた放射能を測定した。増殖阻止作用はクマリン化合物を加えなかったものをコントロールとし、このコントロールに比べてDNAへのトリチウムの取り込みを50%低下させることができるクマリン化合物の濃度(ED50μM)として求めた。これらの結果を表1に示した。

【0010】この結果から、4位がプロモメチル基で置換され、6,7位がメトキシ基やヒドロキシ基で置換されたクマリン化合物が強い癌細胞増殖阻止作用、すなわち制癌作用を有することがわかる。

【0011】実施例1

4-プロモメチル-6,7-ジメトキシクマリン200mg及

3

び塩化ナトリウム900mgを注射用蒸留水に溶解、全量を100mlとし、次いで滅菌濾過して、5ml用アンプルに5mlづつに充填して、熔封する。これを筋注または静注とする。

【0012】実施例2

4-プロモメチル-7-メトキシクマリン10mg、乳糖300mg、デンプン30mg、ステアリン酸マグネシウム10mgを1錠分の材料として常法により錠剤に成型する。必要に応じ糖衣を付してもよい。

【0013】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の化合物は、明らかに優れた制癌作用を有し、制癌剤として至大な実用価値をもつものである。

【表1】

4

| 化 合 物 名 | 細胞増殖阻止ED50(μ M) | |
|------------------------|----------------------|-----|
| | L1210 | B16 |
| 4-プロモメチル-6,7-ジメトキシクマリン | 0.25 | 3.1 |
| 4-プロモメチル-7-メトキシクマリン | 0.45 | 4.6 |
| 4-メチル-6,7-ジメトキシクマリン | 150 | 83 |
| 4-メチル-7-メトキシクマリン | >500 | 95 |

10